

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 197 56 309.0

**Anmeldetag:** 12. Dezember 1997

**Anmelder/Inhaber:** Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin,  
Berlin/DE

**Bezeichnung:** Mittel zur Gentherapie von Tumorerkrankungen,  
neurodegenerativen, Herzkreislauf- und  
Autoimmunerkrankungen

**IPC:** A 61 K 48/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. August 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Seiler



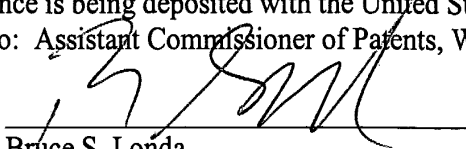
MAIL CERTIFICATION

PATENTS

1651

#1  
Priority Doc  
10/11/00

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Assistant Commissioner of Patents, Washington, D.C. 20231 on

  
Bruce S. Londa

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Atty's Docket No.: 101195-8

GROUP ART UNIT :  
EXAMINER :  
APPLICANT : Regina Reszka et al.  
APPLN. NO. : 09/581,366  
FILED : June 12, 2000  
FOR : Agent for Gene Therapy of Tumor, Neurodegenerative Cardiovascular and Autoimmune Diseases

Hon. Assistant Commissioner of Patents  
Washington, D.C. 20231

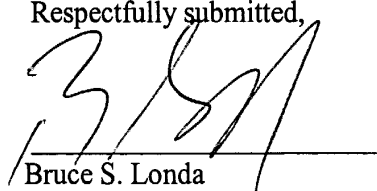
Sir:

In support of the claim of priority made by the applicant at the time of filing, transmitted herewith is a Certified Copy of the following application:

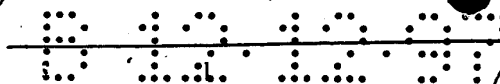
German patent application no. 197 56 309.0 filed December 12, 1997

It is respectfully requested that receipt of the Certified Copy be acknowledged promptly to the undersigned.

Respectfully submitted,

  
Bruce S. Londa

Norris, McLaughlin & Marcus P.A.  
20 Exchange Place, 37th Floor  
New York, New York 10005  
Telephone: (212) 968-1300  
Telecopier: (212) 968-1307



Anmelder: Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin

Erfinder: Reszka, Berndt, Seemann

Mittel zur Gentherapie von Tumorerkrankungen, neurodegenerativen, Herzkreislauf- und Autoimmunerkrankungen

### Patentansprüche

**Belegexemplar**  
**Darf nicht geändert werden**

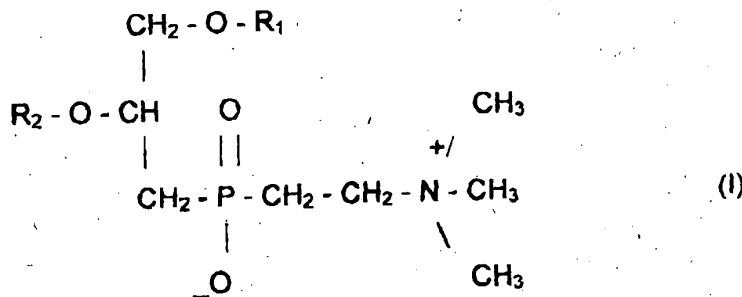


1. Pharmazeutische Mittel umfassend
  - eine oder mehrere unverkapselte oder in PEG-, Immuno-, Immuno/PEG-, kationischen, ggf. Polymer-modifizierten, Liposomen verkapselte genetische Materialien,
  - lyophilisierte oder abbaubare Stärkepartikel und/oder Gelatine und/oder Polymerpartikel, wie z.B. Nanopartikel und
  - jod-, gadolinium-, magnetit- oder Fluor-haltige Kontrastmittel.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als genetische Materialien DNA, RNA, Ribozyme, Antisense-Oligonukleotide enthält.
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es als genetische Materialien Therapiegene, wie z.B. Suizidgene, Zytokingene, Chemokingene (MIP1 $\alpha$ , MCP), Antiangiogenesegene, Vascular Endothial Growth Factor (VEGF), Apoptosogene, wie z.B. Apoptin, Natural born Killer (NbK), ggf. in Kombination mit Markergenen, wie z.B. Green Fluorescence Protein (GFP), Galactosidasen (LacZ) unter ggf. induzierbaren, ggf. gewebespezifischen Promotoren, enthält.
4. Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich die DNA dichter packende Proteine wie Nuclear Capsid Protein (NCP 7), HMG und/oder synthetische Substanzen, wie z.B. Polyethylenimin oder Poly-L-Lysin enthält.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß

8 12 12 97

es die Suizidgene Herpes simplex Virus Thymidinkinasegen (HSVtk), Deaminasegen, NR/CB1954 und/oder die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 und/oder IL-15 enthält.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5  
dadurch gekennzeichnet, daß die Liposomen aus einem
  - a) natürlichen, halbsynthetischen oder vollsynthetischen Amphiphil
  - b) einem Steroid,
  - c) einer geladenen Lipidkomponente,
  - d) dem wasser- oder lipidlöslichen genetischen Material und/oder
  - e) einer Trägerflüssigkeit und ggf. zusätzlichen Hilfsstoffen bestehen.
7. Mittel nach Anspruch 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Mengenverhältnisse a.b:c im Molverhältnis 1:0,3:0,1 bis 1:1:0,1 oder bis 1:1:0,5 und c.d im Molverhältnis 2:1 bis 10:1 sind.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 6 oder 7,  
dadurch gekennzeichnet, daß
  - a) das natürliche, halbsynthetische oder vollsynthetische Amphiphil ein Lipid, Tensid, Emulgator, Polyethylenglykol (PEG) oder Lipid-PEG ist.
9. Mittel nach Anspruch 8,  
dadurch gekennzeichnet, daß
  - a) das Amphiphil eine Verbindung der allgemeinen Formel I ist



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  =  $\text{C}_{10}$  -  $\text{C}_{20}$  - Alkanoyl, - Alkenoyl, - Alkyl, - Alkenyl bedeuten.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 6 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet, daß
  - b) das Steroid Cholesterol, Diethoxycholesterol oder Sitosterol ist.

B 12 12 97

11. Mittel nach einem der Ansprüche 6 bis 10,  
dadurch gekennzeichnet, daß
- c) die geladene Lipidkomponente das Anion des Dicetylphosphats, der Palmitinsäure, der Stearinsäure, das Anion eines Phospholipids, wie z.B. Phosphatidylserin, Phosphatidsäure oder das Anion eines Sphingolipids, wie z.B. Sulfatid, oder Polyethylenglykol (PEG), wie z.B. MPEG-DSPE, ist.
12. Mittel nach Anspruch 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die geladene Lipidkomponente fluoriert ist.
13. Mittel nach einem der Ansprüche 6 bis 12,  
dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliche Hilfsstoffe
- e) Polymerpartikel in Form einer 25 %igen wäßrigen Lösung von Poloxamer eingesetzt werden.
14. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 13,  
dadurch gekennzeichnet, daß die genetischen Materialien in
- SUV (Small unilamellar vesicles)-PEG- Liposomen,
  - LUV (Large unilamellar vesicles)-PEG- Liposomen,
  - REV (Reversed face evaporation vesicles)-PEG-Liposomen,
  - MLV (Multilamellar vesicles)-PEG-Liposomen,
  - Anti-Ki-67-Immun-PEG-Liposomen,
  - Anti-CEA-PEG-Liposomen oder
  - PEG DAC-Chol-Liposomen vorliegen.
15. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Stärkpartikel lyophilisiert vorliegen in einer Größe von 40-90 µm und sie sich in physiologischer Kochsalzlösung in der Konzentration von 5 bis 70 mg/ml befinden.
16. Mittel nach Anspruch 15,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Stärkpartikel eine Korngröße von 60 bis 90 µm aufweisen.
17. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
absorbierbares Gelatinepulver enthalten ist.

B 10 10 97

6

18. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß es als jodhaltiges Kontrastmittel ein- oder mehrfach jodierte Phenylderivate enthält.
19. Mittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß es Iopromid, Ioxitalamat, Ioxaglat, Iopamidol, Iohexol, Iotralon, Metrizamid oder Ultravist enthält.
20. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es als Kontrastmittel fluorierte Lipide enthält.
21. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß es 30 bis 90 mg lyophilisierte oder abbaubare Stärkepartikel und 5 bis 100 mg verkapseltes oder unverkapseltes genetisches Material enthält.
22. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 17 und 20 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß es
- Markergen LacZ und Suizidgen pUT HSVtk,
  - verkapselt in MLV-PEG,
  - Stärkepartikel Spherex oder Gelfoam und
  - ein fluoriertes Kontrastmittel enthält.
23. Verfahren zur Herstellung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß man 30 bis 90 mg lyophilisierte oder abbaubare Stärkepartikel und/oder Gelatine und/oder Polymerpartikel in 3 bis 6 ml Kontrastmittel löst und danach die therapeutisch notwendige Menge eines genetischen Materials zusetzt.
24. Verfahren zur Herstellung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß man die therapeutische Menge eines genetischen Materials und ggf. ein komplexierendes Agens in einem oder mehreren Lipiden löst und mit Stärkepartikeln und einem Kontrastmittel versetzt.
25. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zum Gentransfer und zur Gentherapie, insbesondere zur Therapie von

8.12.97

7

- Lebermetastasen, Tumoren der Lunge, Blase, Kopf und Hals, Urogenitalien, Lymphknoten, Mamma, bei Glioblastomen, Arthritis und Asthma.
26. Verwendung nach Anspruch 25,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Mittel zur lokalen Gentherapie verwendet wird.
27. Verwendung nach Anspruch 25 oder 26  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Mittel zur intraarteriellen Therapie von Lebermetastasen verwendet wird.
28. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zur  
Behandlung von neurodegenerativen und Autoimmunerkrankungen.
29. Verwendung nach Anspruch 28,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Mittel bei Parkinsonscher, Alzheimer Krankheit und Multipler Sklerose  
verwendet wird.
30. Verwendung nach Anspruch 28,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Mittel bei Diabetes Typ I verwendet wird.
31. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zur  
Begleitung von Transplantationen
32. Verwendung von einem Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22 zur  
Restenosebehandlung.
33. Verwendung nach Anspruch 32,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Mittel bei Bluthochdruck verwendet wird.